

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**BEST AVAILABLE COPY**

09/555629

527 Rec'd PCT/PTO 02 JUN 2000

VERIFICATION OF TRANSLATION

I, Takayoshi Hirose residing at Takahashi Bldg. Kita-sangokan, 13-3, Nishitenma 5-chome, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 530-0047 Japan, hereby declare that:

1. I read and understand the Japanese and English languages.
2. I translated the International application PCT/JP98/05470 from Japanese into English.
3. The annexed document is, to the best of my knowledge and belief, an accurate translation of the International application PCT/JP98/05470.

This 29th day of May, 2000  
Osaka, Japan

Takayoshi Hirose

Takayoshi Hirose

063222190

0603 JUL 29 1974 USPTO

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

09/555629  
PCT/JP98/05470 5

JP98/05470

18.01.99

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D	29 JAN 1999
WIPO	PCT

E-J.U.

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1997年12月 3日

出願番号

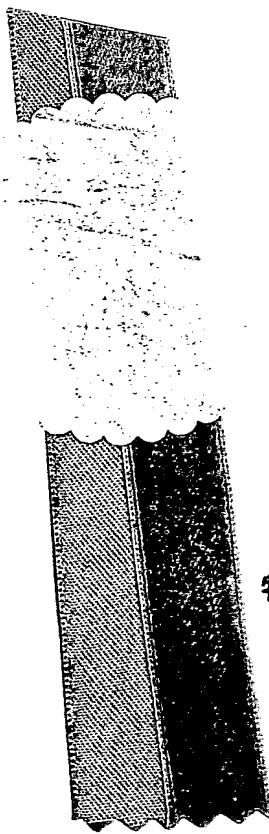
Application Number:

平成 9年特許願第350122号

出願人

Applicant(s):

住友製薬株式会社

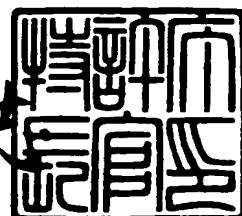


PRIORITY DOCUMENT

1998年12月25日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

伊佐山 建志



出証番号 出証特平10-3102091

【書類名】 特許願  
【整理番号】 9712SP24  
【提出日】 平成 9年12月 3日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 38/18  
【発明の名称】 静脈内持続投与用製剤  
【請求項の数】 2  
【発明者】  
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内  
【氏名】 山崎 直樹  
【発明者】  
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内  
【氏名】 永野 智一  
【発明者】  
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内  
【氏名】 森 育枝  
【特許出願人】  
【識別番号】 000183370  
【氏名又は名称】 住友製薬株式会社  
【代理人】  
【識別番号】 100085486  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 廣瀬 孝美  
【電話番号】 06-315-8021  
【提出物件の目録】  
【物件名】 明細書 1

特平 9-350122

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9207530

【書類名】 明細書

【発明の名称】 静脈内持続投与用製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 肝実質細胞増殖因子（HGF）を有効成分として含有し、腎疾患を治療又は予防するための、静脈内持続投与用製剤。

【請求項 2】 腎疾患が急性腎不全あるいは慢性腎不全である、請求項 1 記載の静脈内持続投与用製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、肝実質細胞増殖因子（HGF）を有効成分として含有し、腎疾患を治療又は予防するための、静脈内持続投与用製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

肝実質細胞増殖因子（HGF）は成熟肝細胞に対する強力な増殖促進因子として発見され、その遺伝子クローニングがなされたタンパク質である（Biochem Biophys Res Commun, 122, 1450 (1984)、Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 83, 6489, (1986)、FEBS Letter, 22, 311 (1987)、Nature, 342, 440 (1989)、Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 87, 3200 (1990)）。その後の研究により、HGFはin vivoにおいて肝再生因子として障害肝の修復再生に働くだけでなく、腎再生においても中心的な役割を果たしていることが明らかとなってきた。すなわち、片腎摘出後のラットにおいて残余腎のHGF mRNAが上昇し、その結果HGF活性の上昇が起こったという報告（J. Biol. Chem., 266, 22781 (1991)）、腎虚血ラットにおいてHGF mRNAが誘導され、その後HGF活性の上昇が起こったという報告（American Journal of Physiology, 265, 61 (1993)）、また腎毒性物質による障害マウスにおいても同様にHGF mRNAの発現誘導・HGF活性上昇が起こったという報告（Nephron 73, 735 (1996)）などがなされ、腎障害からの修復因子としてHGFが発現、機能していると考えられるようになった。

【0003】

このような HGF の機能に基き腎障害モデルに対して HGF を投与し、薬効が確認されたという報告がなされている。すなわち前記腎虚血モデル、あるいは塩化水銀( $HgCl_2$ )やシスプラチニ等の腎毒性物質による腎障害モデルは、急性腎不全の病態である急性尿細管壞死を示すことから、急性腎不全の疾患モデルとして古くから用いられているものであるが、これら腎虚血モデルあるいは腎障害モデルに対して HGF を投与した結果、いずれの障害モデルにおいても血中尿素窒素 (Blood urea nitrogen; 以後 BUN という) や血中クレアチニンなどの腎機能障害のパラメーター値の上昇が速やかに抑えられたことから、HGF は腎障害に対して修復作用を有することが明らかとなっている (American Journal of Physiology, 266, 129 (1994)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 4357 (1994))。

## 【0004】

さらに、前記腎虚血モデル及び腎障害モデルが急性腎不全の疾患モデルであるのに対し、慢性腎不全の疾患モデルとしての性格を持つと考えられているネフローゼ自然発症マウスに対しても、HGF は顕著な薬効を示すことが明らかとなっている (日本疾患モデル学会記録 Vol.13, 113, 演題28 (1997))。

以上のように種々の動物モデルを用いた HGF の薬効評価により、急性腎不全あるいは慢性腎不全といった腎疾患に対する HGF の有効性が明らかにされている。しかし具体的な HGF の投与法あるいは投与量等については、未だ結論が出されていない。

## 【0005】

一般的にタンパク性製剤の場合は静脈内への投与が常識となっているが、前記腎疾患モデルに対する HGF の静脈内投与に関しては、例えば静脈内への頻回投与の例 (CYTOKINE, 8, 387 (1996)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 4357 (1994))、あるいは静脈内への単回投与の例 (J. American Society of Nephrology, 18, 35, 演題A2944 (1996)、日本腎臓学会誌 vol.39, 260, 演題0-302) ) などが知られている。しかし、前記腎疾患モデルに対して HGF を静脈内に持続的に投与したという報告は、未だなされていない。

## 【0006】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、HGFを有効成分として含有し、腎疾患を治療又は予防するための、静脈内持続投与用の製剤を提供することを目的とする。本発明の静脈内持続投与用製剤は、静脈内ボーラス投与と比較して投与量を低減することができるため、副作用を軽減できるという効果を有する。

## 【0007】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らはHGFを腎疾患に適応するにあたり、投与量、投与法の検討を銳意行ってきた。腎疾患に対するHGFの投与法として、静脈内ボーラス投与及び静脈内持続投与の2通りの方法を想定して検討を行ってきたが、静脈内ボーラス投与は評価系が確立しているのに対し、静脈内持続投与は、1) 持続投与の途中でカニューレが抜けてしまう、2) カニューレが比較的抜け難い頸静脈へのカニューレーションには手術に手間がかかる、あるいは3) 動物へのストレス等により病態のコントロールが難しい、などの問題があり、その評価系の確立は困難であった。このような背景からか、腎疾患モデルに対して静脈内持続投与を試みた報告はなされておらず、従ってHGFの静脈内持続投与が有効であるか否かについては明らかにされていなかった。

## 【0008】

本発明者らは前記塩化水銀モデルマウスに対し、頸静脈ではなく尾静脈に糞状針を留置すること、またマウスに麻酔をすること等の幾つかの工夫を施すことにより、静脈内持続投与の評価系を確立することに成功した。そこで実際に、このモデルを用いてHGFの静脈内持続投与の効果を検討したところ、該持続投与によりHGFが顕著な薬効を示すこと、すなわちHGFの静脈内持続投与が腎疾患に対して効果を示すことを、初めて明らかにした。

## 【0009】

さらに本発明者らは静脈内ボーラス投与と前記静脈内持続投与との薬効の比較を行ったところ、驚くべきことにボーラス投与と比較して該持続投与を行うことにより、その投与量が大幅に低減できることが明らかとなった。このように、従来のボーラス投与と比較して投与量の低減ができるため、臨床において副作用が軽減されるという効果を有する。

## 【0010】

本発明は以上のような知見に基づいてなされたものであり、従って本発明は、HGFを有効成分として含有し、腎疾患を治療又は予防するものである、静脈内持続投与用製剤を提供することを目的とする。

## 【0011】

## 【発明の実施の形態】

本発明で使用されるHGFは公知物質であり、医薬として使用できる程度に精製されたものであれば、種々の方法で調製されたものを用いることができ、また既に市販されている製品（例えば、東洋紡Code No.HGF-101等）を使用してもよい。HGFの製造法としては、例えば、HGFを産生する初代培養細胞や株化細胞を培養し、培養上清等から分離、精製して該HGFを得ることができる。あるいは遺伝子工学的手法によりHGFをコードする遺伝子を適切なベクターに組み込み、これを適当な宿主に挿入して形質転換し、この形質転換体の培養上清から目的とする組換えHGFを得ることができる（例えば *Nature*, 342, 440 (1989)、特開平5-111383号公報、*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 163, 967 (1989)など参照）。上記の宿主細胞は特に限定されず、従来から遺伝子工学的手法で用いられている各種の宿主細胞、例えば大腸菌、酵母又は動物細胞などを用いることができる。このようにして得られたHGFは、天然型HGFと実質的に同じ作用を有する限り、そのアミノ酸配列中の1若しくは複数のアミノ酸が置換、欠失及び／又は付加されていてもよく、また同様に糖鎖が置換、欠失及び／又は付加されていてもよい。

## 【0012】

本発明の静脈内持続投与用製剤は、例えば前記急性腎不全あるいは慢性腎不全といった、現在までにHGFの薬効が確認されている全ての腎疾患に対して適用することができる。その際、有効成分であるHGFに対し、必要に応じてpH調製剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤、あるいは可溶化剤等を添加しても良い。投与量としては、症状、年齢、性別等によって異なるが、成人患者の体重1kg、1日当たり約1～約500μgの範囲、好ましくは約1～約50μgの範囲から投与量が選択され、これを30分から24時間、好ましくは30分から3時間かけ

て静脈内に注入することができる。また1回の持続投与で効果が不十分であった場合は、該持続投与を複数回行うことも可能である。

#### 【0013】

本発明の静脈内持続投与用製剤の投与時期は問わないが、後述の実施例においては急性腎不全の発症初期の持続投与により著明な効果を発揮しており、患者の発症初期の段階での投与がより好ましい。

#### 【0014】

さらに本発明の静脈内持続投与用製剤は、前記治療目的の他、予防のためにも使用することができる。すなわち虚血性あるいは腎毒性による急性腎不全はいずれも、手術による出血、あるいは抗生物質・抗腫瘍薬・造影剤等の投与に際し、その副作用として発症する疾患であることから、前記急性腎不全は、前記出血の程度あるいは前記抗生物質や造影剤の投与量の程度、あるいは患者の状態などにより、あらかじめその発症が予測できる場合がある。その場合、本発明の静脈内持続投与用製剤は、急性腎不全等の予防のためにも用いることができる。

#### 【0015】

##### 【実施例】

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によりなんら限定されるものではない。

#### 【0016】

##### 実施例 1

###### HGF の静脈内持続投与の検討（1）

###### 1) 動物

雄性BALB/cマウス(5または6週齢)をSLCより購入し、温度23±2°C、湿度55±10%、8:00~20:00までの照明、自由摂食、自由飲水の条件で予備飼育し、6.5週齢ないし8週齢で実験に供した。

###### 2) マウスへの静脈内持続投与

薬液をあらかじめ1mlのシリンジ(テルモ社)にいっぱいまで充填しておき、それに三方活栓(テルモ社)を間にはさんで翼状針(テルモ社)を取り付けた(このとき翼は切りとておく)。マウスをネンブタール麻酔(100mg/kg, s.c.)し、37°C

のホットプレート上で尾静脈に針を挿入し、テープで固定した。BALB/cマウスに適當な大きさのコニカルチューブの底に呼吸のための穴をあけ、反対側にしっぽを外に出すためのスリットを開けたものをあらかじめ用意しておき、これにマウスを入れた。シリンジをインフュージョンポンプ(ニューロサイエンス社)にセットし、三方活栓でピストンの位置を揃えて、これを静脈内持続投与のための評価系とし、以降の実験（実施例1～3）に用いた。

## 【0017】

## 3) 麻酔の影響の検討

前記2)に記載のように本評価系ではネンブタール麻酔を行うので、これがモデルのでき方やHGFの薬効に影響を与えるかどうかをまず検討した。投与スケジュールの概要を図1に示す。

8週齢の雄性BALB/cマウスを1群8匹で4群に分け、全群にHgCl<sub>2</sub>を8.5mg/kgで背部皮下投与した。この時を0時間とした。-12時間から12時間まで絶食・絶水処置した。第1群と第2群にはHgCl<sub>2</sub>投与前にネンブタールを100mg/kgで後部背部皮下投与した。HgCl<sub>2</sub>投与後0.5, 6, 12, 24, 36時間に、第1群と第3群にはvehicleを、第2群と第4群にはHGFをそれぞれ投与した。HGFは500μg/kg/shotとした。48時間後に全群から採血し、血清分離して尿素窒素(BUN)量とクレアチニン量を測定した（シンクロンCX3システムデルタ：ベックマン社製を使用）。HGFはヒト組換え型HGF(以下の実験でも同様)を、vehicleは0.01% Tween80, 0.3M NaClを含む10mMクエン酸バッファー(pH6.0)を使用した。データの統計処理はTukey's testで行った。

結果を図2に示す。クレアチニン値については、麻酔の有無にかかわらず、その上昇の程度に大差はなかった。またHGFによってクレアチニンの有意な抑制がみられたが、効果の程度は麻酔による影響をほとんど受けなかった。このことから、HGFの薬効を評価する際に麻酔の影響は気にしなくてよいことが分かった。

## 【0018】

## 4) 静脈内持続投与による薬効の確認

投与スケジュールの概要を図3に示す。

8週齢の雄性BALB/cマウスを1群10匹で2群に分け、全群にHgCl<sub>2</sub>を8.5mg/kgで背

部皮下投与した。この時を0時間とした。-12時間から12時間まで絶食・絶水処置した。第1群にvehicle、第2群にはHGFを、それぞれ前記2)の評価系を用いて静脈内持続投与した。 $HgCl_2$ 投与直前にマウスをネンブタール麻酔(100mg/kg, s.c.)し、 $HgCl_2$ 投与後0.5時間から上述の方法で持続投与を行った。HGFの投与量は100 $\mu g/kg/day$ とし、200 $\mu g/kg/hr$ で5時間の持続投与を行った。48時間に全群から採血し、血清分離して尿素窒素(BUN)量とクレアチニン量を測定した(シンクロンCX3システムデルタ:ベックマン社製を使用)。データの統計処理はt-testを行った。

図4に実験結果を示す。BUN、クレアチニンともにHGFの静脈内持続投与により有意に抑制された。従ってHGFの静脈内持続投与が腎疾患に対し有効であることが明らかとなった。

#### 【0019】

#### 実施例2

##### HGFの静脈内持続投与の検討(2)

###### 1) 動物

雄性BALB/cマウス(6週齢)をSLCより購入し、温度23±2°C、湿度55±10%、8:00~20:00までの照明、自由摂食、自由飲水の条件で予備飼育し、6.5週齢で実験に供した。

#### 【0020】

###### 2) HGFの投与量低減化の試み(1)

実施例1-4)にて200 $\mu g/kg/hr$ の投与速度で5時間HGFを投与して、有効性を確認したので、次にHGFの投与速度を200 $\mu g/kg/hr$ から60 $\mu g/kg/hr$ に減らして5時間持続投与を行った。投与スケジュールの概要を図5に示す。

雄性BALB/cマウス(6.5週)を1群10匹で3群に分け、ネンブタール(100mg/kg s.c.)で麻酔し、すぐに全群に $HgCl_2$ を8.5mg/kgで背部皮下投与した。このときを0時間とした。また、-12時間から12時間まで、絶食・絶水処置を行った。第1群にはvehicleを、第2群にはHGFを60 $\mu g/kg/hr$ (300 $\mu g/kg/day$ )で、第3群にはHGFを200 $\mu g/kg/hr$ (1000 $\mu g/kg/day$ )で、0.5時間から5.5時間まで静脈内に持続投与した。48時間に全群から採血し、血清分離して尿素窒素(BUN)量とクレアチニン量

を測定した（シンクロンCX3システムデルタ：ベックマン社製を使用）。データの統計処理は Bartlettの検定で等分散性が否定されたので、ノンパラメトリック検定(nonparametric test)を行った。

結果を図6に示す。陽性コントロールである $200\text{ }\mu\text{g/kg/hr}$  ( $1000\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ ) よりは若干効力が落ちるもの、 $60\text{ }\mu\text{g/kg/hr}$  ( $300\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ ) でもクレアチニンの上昇を有意に抑制した。BUNは有意差はなかったものの、抑制傾向を示した。

### 【0021】

#### 3) HGFの投与量低減化の試み (2)

前記2) の5時間の持続投与のうち、後半の3時間を削って0.5時間からの2時間の持続投与を試みた。投与スケジュールの概要を図7に示す。

雄性BALB/cマウス(6.5週)を1群10匹で3群に分け、ネンブタール( $100\text{mg/kg s.c.}$ )で麻酔し、すぐに、全群に $\text{HgCl}_2$ を $8.5\text{mg/kg}$ で背部皮下投与した。このときを0時間とした。また、-12時間から12時間まで、絶食・絶水処置を行った。第1群にはvehicleを、第2群にはHGFを $60\text{ }\mu\text{g/kg/hr}$  ( $120\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ ) で、第3群にはHGFを $200\text{ }\mu\text{g/kg/hr}$  ( $400\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ ) で、0.5時間から2.5時間まで静脈内持続投与した。48時間に全群から採血し、血清分離して尿素窒素(BUN)量とクレアチニン量を測定した（シンクロンCX3システムデルタ：ベックマン社製を使用）。データの統計処理はBartlettの検定で等分散性が否定されたので、ノンパラメトリック検定を行った。

結果を図8に示す。この実験ではBUN、クレアチニンともに、有意な改善はなかったが、改善傾向は認められた。

### 【0022】

#### 4) HGFの静脈内単回投与の用量-反応相関

静脈内持続投与との比較のために、HGFの静脈内単回投与の用量-反応相関を検討した。投与スケジュールの概要を図9に示す。

雄性BALB/cマウスを1群10匹で5群に分け、全群に $\text{HgCl}_2$ を $8.5\text{mg/kg}$ で背部皮下投与した。このときを0時間とした。また、-12時間から12時間まで、絶食・絶水処置を行った。第1群には、 $\text{HgCl}_2$ 投与後0.5時間のみにvehicleを尾静脈内投与した。第2群から第5群には、0.5時間のみにHGFをそれぞれ $100$ ,  $300$ ,  $1000$ ,  $3000\text{ }\mu$

g/kgで尾静脈内投与し、48時間に全群から採血し、血清分離して尿素窒素（BUN）量とクレアチニン量を測定した（シンクロンCX3システムデルタ：バックマン社製を使用）。データの統計処理はDunnett's testを行った。

結果を図10に示す。クレアチニンでみると、 $1000\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 以上の投与量で有意な改善が認められたが、 $300\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ では改善傾向が認められたにとどまり、 $100\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ では効果は認められなかった。それに対し、静脈内持続投与では $300\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ で有意な改善が認められ（前記2）、また $120\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ でも改善傾向が認められた（前記3）。以上の結果より、静脈内単回投与と比較して静脈内持続投与の方が投与量が少なくて済むことが明らかとなった。なお本発明者らは別途、総投与量を合わせて静脈内頻回投与と単回投与との薬効を比較した結果、単回投与でも頻回投与と同様の効果が得られることを明らかにしている（日本腎臓学会誌 vol.39,260,演題0-302）。従ってHGFの静脈内持続投与は、単回あるいは頻回の静脈内ボーラス投与と比較して、投与量を低減することができる。

### 【0023】

#### 実施例3

##### HGFの静脈内持続投与の検討（3）

###### 1) 動物

雄性BALB/cマウスを6週齢でSLCより購入し、温度 $23\pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55\pm 10\%$ 、8:00～20:00までの照明、自由摂食、自由飲水の条件で予備飼育し、実験に供した。

### 【0024】

###### 2) HGFの投与量低減化の試み

前記実施例2-2)において $300\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ まで投与量を低減できたが $120\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ では改善傾向が示されたに留まり、有意な改善には至っていなかった。そこでそのほぼ中間の投与量の $180\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ にて検討を行った。投与スケジュールの概要を図11に示す。

雄性BALB/cマウス(6.5週)を1群10匹で3群に分け、ネンブタール(100mg/kg s.c.)で麻酔し、その後に、全群にHgCl<sub>2</sub>を9mg/kgで背部皮下投与した。このときを0時間とした。また、-12時間から24時間まで、絶食・絶水処置を行った。第1

群にはvehicleを、第2群にはHGFを $60\text{ }\mu\text{g/kg/h}$ ( $180\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ )で、第3群（陽性コントロール）にはHGFを $200\text{ }\mu\text{g/kg/h}$ ( $600\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ )で、0.5時間から3.5時間まで静脈内持続投与した。48時間に全群から採血し、血清分離して、クレアチニンと尿素窒素(BUN)を測定した（シンクロンCX3システムデルタ：ベックマン社製を使用）。データの統計処理は、Bartlettの検定で等分散性が否定されたのでノンパラメトリック検定によって行った。

結果を図12に示す。HGF $180\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 投与群はvehicle投与群に対して、クレアチニン、BUNの上昇を有意に抑制した。また、その程度は陽性コントロールの $600\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ とほぼ同程度であった。

#### 【0025】

##### 製剤例1

生理食塩水 $100\text{ ml}$ 中にHGF $1\text{ mg}$ 、マンニトール $1\text{ g}$ 及びポリソルベート80 $10\text{ mg}$ を含む溶液を無菌的に調製し、 $1\text{ ml}$ ずつバイアルに分注した後、凍結乾燥して密封することにより凍結乾燥製剤を得た。

#### 【0026】

##### 製剤例2

0.02Mリン酸緩衝液(0.15M NaCl及び0.01%ポリソルベート80含有、pH7.4) $100\text{ ml}$ 中にHGF $1\text{ mg}$ 及びヒト血清アルブミン $100\text{ mg}$ を含む水溶液を無菌的に調製し、 $1\text{ ml}$ ずつバイアルに分注した後、凍結乾燥して密封することにより凍結乾燥製剤を得た。

#### 【0027】

##### 【発明の効果】

本発明により、HGFを有効成分として含有し、腎疾患を治療又は予防するための、静脈内持続投与用製剤が提供される。本発明の持続投与用製剤は、ボーラス投与と比較して投与量が低減できることから、副作用が軽減されるという効果を有する。

##### 【図面の簡単な説明】

##### 【図1】

図1は、実施例1-3)の投与スケジュールの概要を示す図である。

【図2】

図2は、本評価系に及ぼす麻酔の影響を調べた結果を示すグラフである。図中AはBUNに対する影響を、また図中Bはクレアチニンに対する影響を、それぞれ示す。

【図3】

図3は、実施例1-4)の投与スケジュールの概要を示す図である。

【図4】

図4は、 $HgCl_2$ 投与後0.5時間～5.5時間の間、HG F  $200 \mu g/kg/hr$  ( $1000 \mu g/kg/day$ ) を静脈内持続投与した効果を示すグラフである。図中AはBUNに対する効果を、また図中Bはクレアチニンに対する効果を示す。

【図5】

図5は、実施例2-2)の投与スケジュールの概要を示す図である。

【図6】

図6は、 $HgCl_2$ 投与後0.5時間～5.5時間の間、HG F  $60 \mu g/kg/hr$  ( $300 \mu g/kg/day$ )、及びHG F  $200 \mu g/kg/hr$  ( $1000 \mu g/kg/day$ ) を静脈内持続投与した効果を示すグラフである。図中Aはクレアチニンに対する効果を、また図中BはBUNに対する効果を示す。

【図7】

図7は、実施例2-3)の投与スケジュールの概要を示す図である。

【図8】

図8は、 $HgCl_2$ 投与後0.5時間～2.5時間の間、HG F  $60 \mu g/kg/hr$  ( $120 \mu g/kg/day$ )、及びHG F  $200 \mu g/kg/hr$  ( $400 \mu g/kg/day$ ) を静脈内持続投与した効果を示すグラフである。図中Aはクレアチニンに対する効果を、また図中BはBUNに対する効果を示す。

【図9】

図9は、実施例2-4)の投与スケジュールの概要を示す図である。

【図10】

図10は、 $HgCl_2$ 投与後0.5時間のみにHG Fをそれぞれ $100 \mu g/kg$  (2群)、 $300 \mu g/kg$  (3群)、 $1000 \mu g/kg$  (4群)、 $3000 \mu g/kg$  (5群)で静脈内単回投与した

効果を示すグラフである。図中Aはクレアチニンに対する効果を、また図中BはBUNに対する効果を示す。

【図11】

図11は、実施例3-2)の投与スケジュールの概要を示す図である。

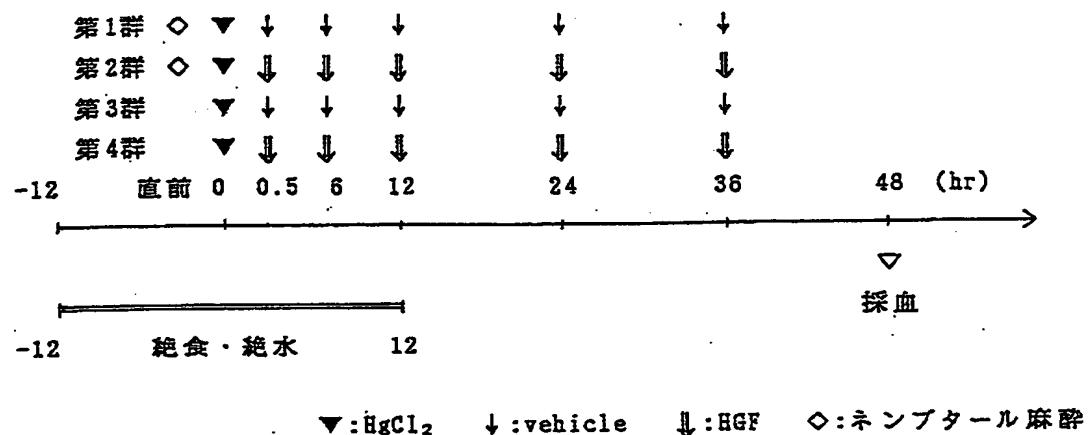
【図12】

図12は、 $HgCl_2$ 投与後0.5時間～3.5時間の間、HGF  $60\ \mu g/kg/hr$  ( $180\ \mu g/kg/day$ )、及びHGF  $200\ \mu g/kg/hr$  ( $600\ \mu g/kg/day$ ) を静脈内持続投与した効果を示すグラフである。図中Aはクレアチニンに対する効果を、また図中BはBUNに対する効果を示す。

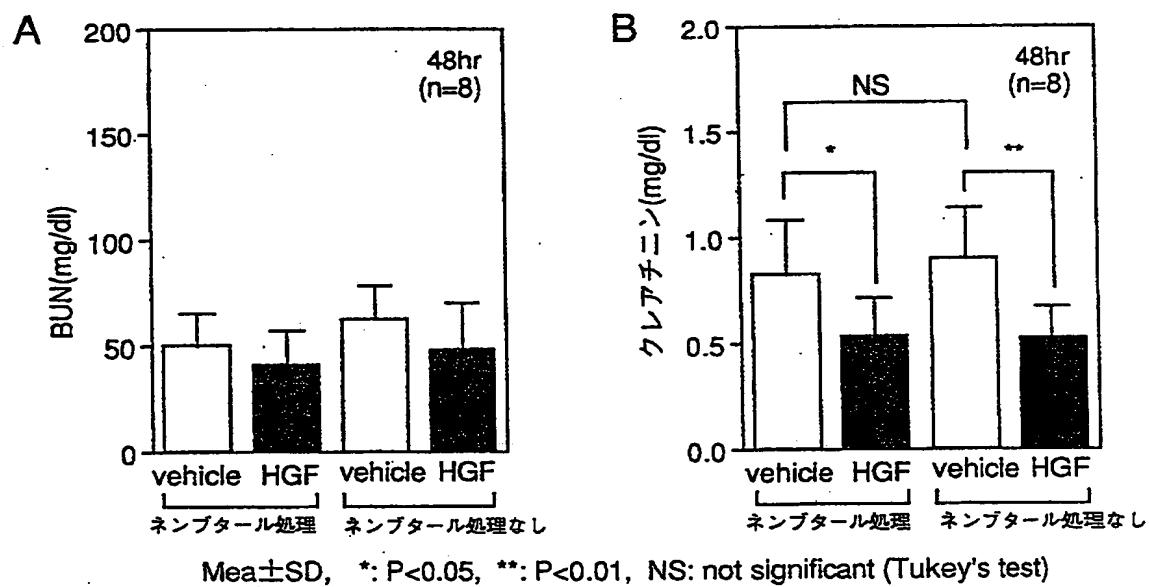
【書類名】

図面

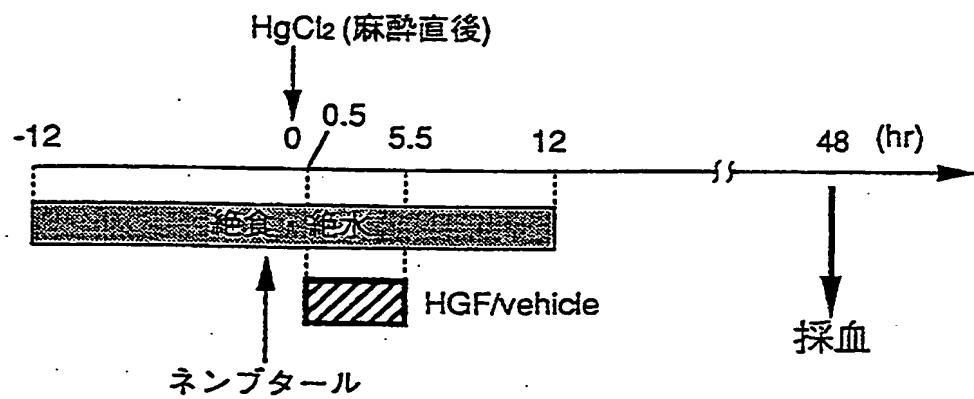
【図1】



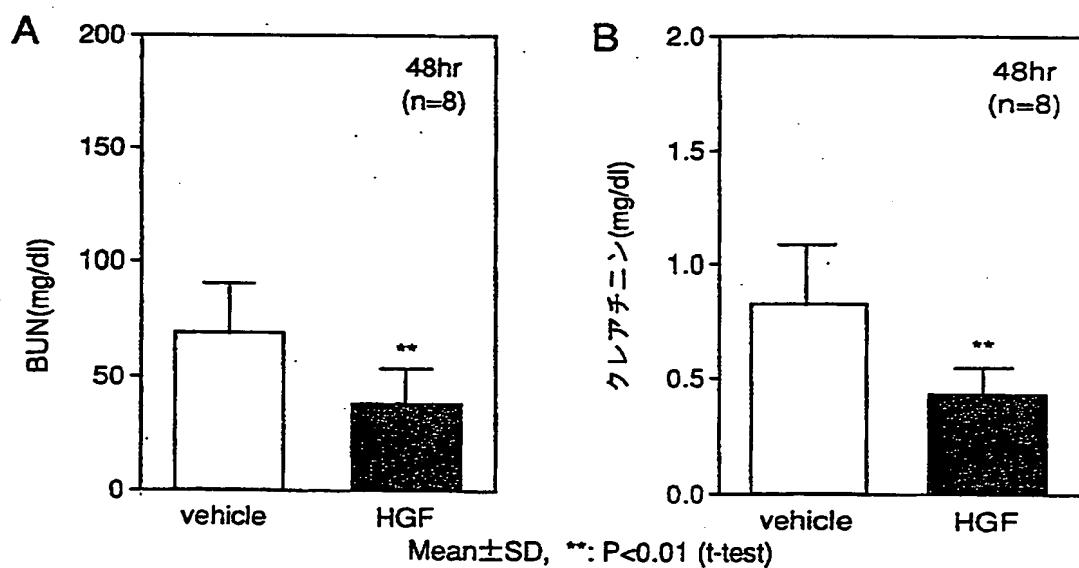
【図2】



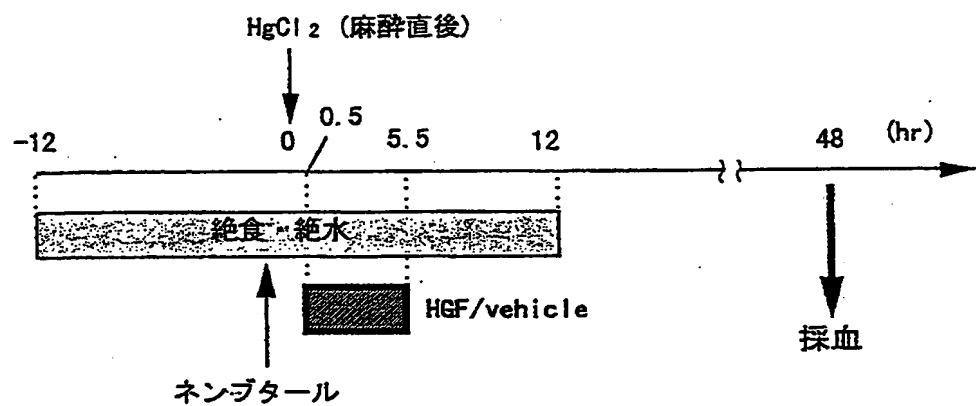
【図3】



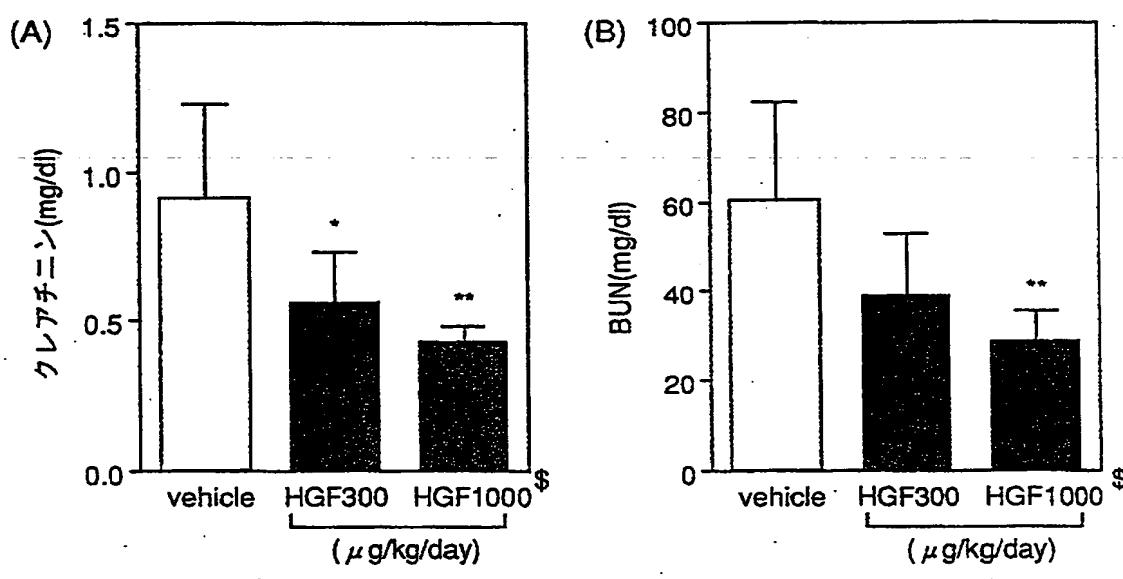
【図4】



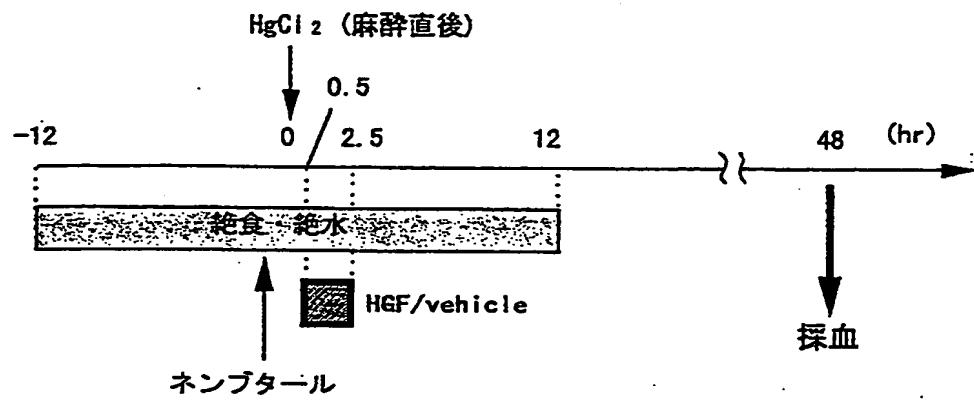
【図5】



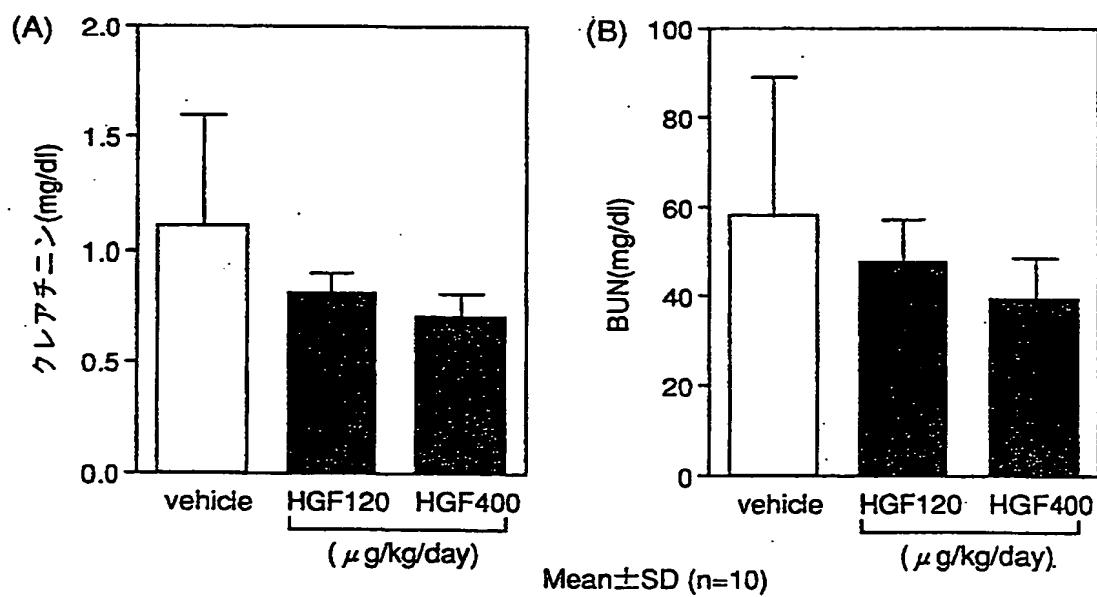
【図6】



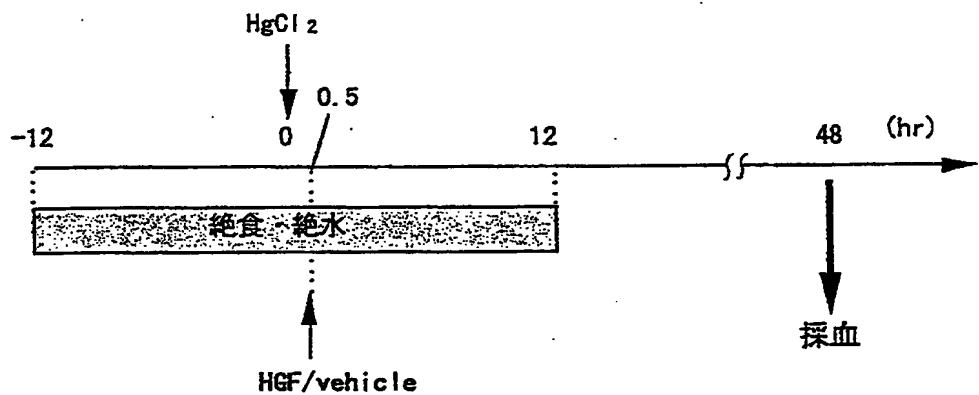
【図7】



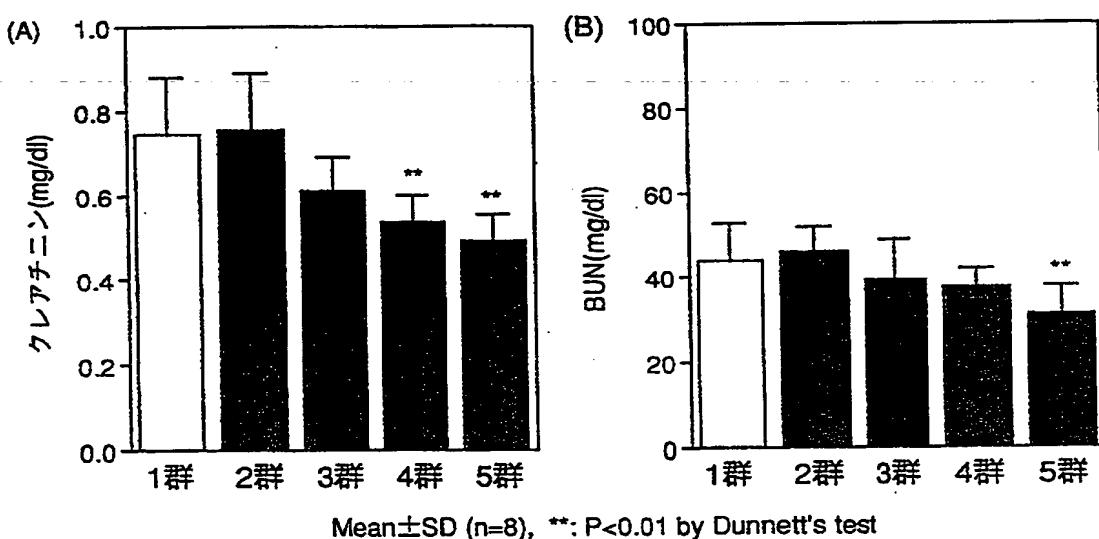
【図8】



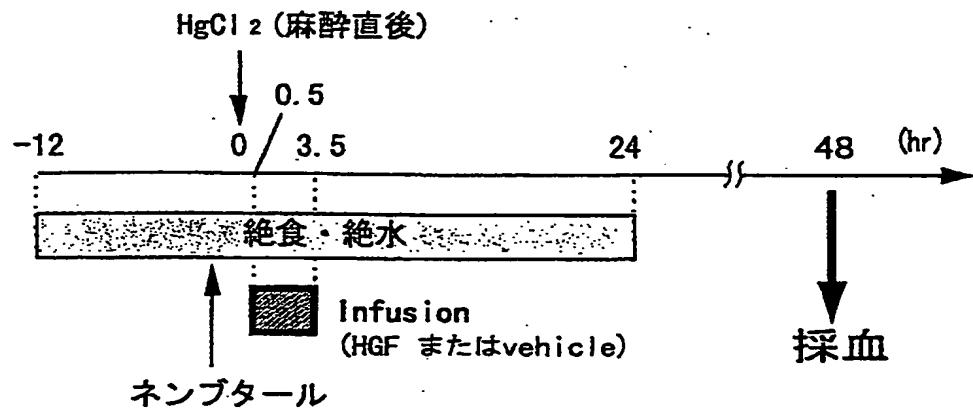
【図9】



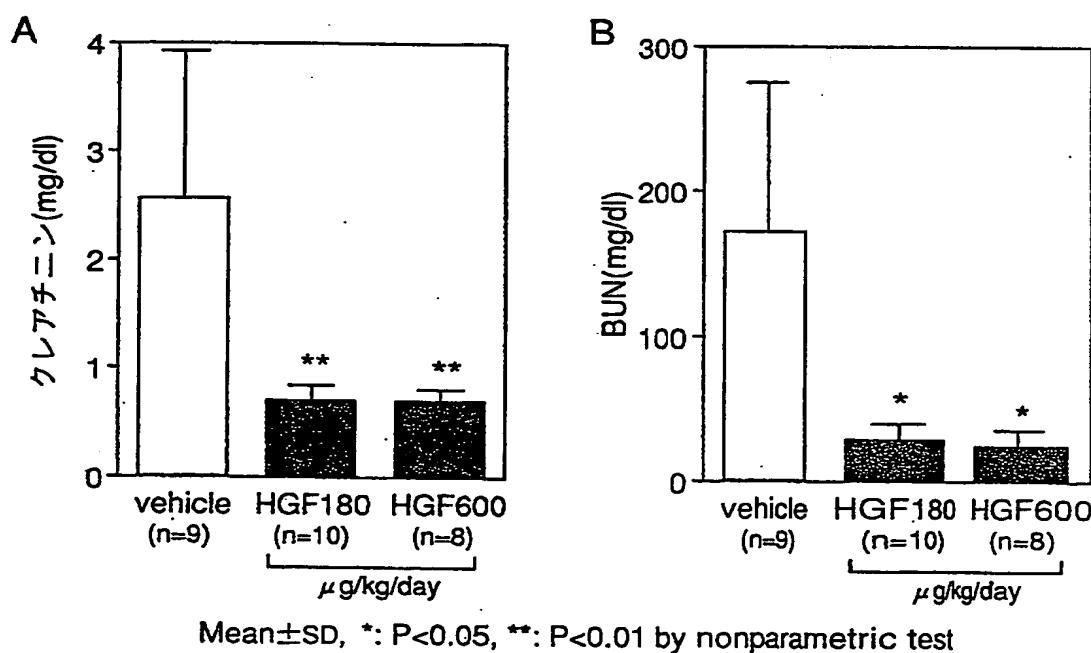
【図10】



【図11】



【図12】



【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 肝実質細胞増殖因子（HGF）を有効成分として含有し、腎疾患を治療又は予防するための、静脈内持続投与用製剤。

【効果】 静脈内ボーラス投与と比較して投与量が低減できることから、副作用が軽減されるという効果を有する。

【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000183370  
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号  
【氏名又は名称】 住友製薬株式会社  
【代理人】 申請人  
【識別番号】 100085486  
【住所又は居所】 大阪府大阪市北区西天満5丁目13番3号 高橋ビル  
【氏名又は名称】 北3号館6階 廣瀬特許事務所  
廣瀬 孝美

出願人履歴情報

識別番号 [000183370]

1. 変更年月日 1990年 8月 9日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

氏 名 住友製薬株式会社